

阿帕替尼治疗晚期乳腺癌 20 例

宋永波¹, 赵璐¹, 杜小明¹, 张长永², 曹玉文³

作者单位:¹皖北煤电集团总医院肿瘤一科, 安徽 宿州 234000;

²宿州市立医院肿瘤内科, 安徽 宿州 234000;

³石河子大学医学院, 新疆维吾尔自治区 石河子 832000

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81560433)

摘要:目的 研究阿帕替尼治疗晚期乳腺癌的临床疗效及预后。**方法** 2015 年 5 月至 2017 年 6 月皖北煤电集团总医院及宿州市立医院经病理学确诊的 44 例乳腺癌病人中 20 例口服阿帕替尼, 24 例行姑息对症支持治疗, 比较两组总生存期、无进展生存期、疗效及对口服阿帕替尼不良反应的观察。**结果** 阿帕替尼组病人的中位总生存期(14 个月)及中位无进展生存期(11 个月)均长于姑息治疗组(6 个月, 4 个月), 两组差异有统计学意义(Kaplan-Meier 法, $P < 0.05$); 阿帕替尼组病人的疾病控制率(85%)远高于姑息治疗组(46%), 两组差异有统计学意义($\chi^2 = 14.204, P = 0.003$); 口服阿帕替尼治疗中, 不良反应多为 1~2 级, 治疗过程中无因为不能耐受不良反应而停止阿帕替尼靶向治疗。**结论** 阿帕替尼治疗一线、二线及三线治疗失败的晚期乳腺癌有较好的临床疗效及生存获益, 不良反应可控制, 值得临床上广泛应用。

关键词: 乳腺肿瘤; 血管内皮生长因子受体 2; 分子靶向治疗; 阿帕替尼; 治疗结果

Apatinib's clinical observation of 20 cases in advanced breast cancer

SONG Yongbo¹, ZHAO Lu¹, DU Xiaoming¹, ZHANG Changyong², CAO Yuwen³

Author Affiliations: ¹Department of Oncology, General Hospital of Anhui Coal Power Group, Suzhou, Anhui 234000, China;

²Department of Medical Oncology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China;

³Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 832000, China

Abstract: Objective To evaluate the prognosis and efficacy of Apatinib in advanced breast cancer patients. **Methods** 44 patients with pathologically confirmed advanced breast cancer in the General Hospital of Anhui Coal Power and Suzhou Municipal Hospital from May 2015 to June 2017 were divided into two groups, 20 patients were treated with Apatinib and 24 patients were treated with palliative care. Clinical efficacy and adverse reactions were observed, Kaplan-Meier method was used for survival analysis. **Results** Median total survival (14 months) and median progression-free survival (11 months) were longer in the Apatinib group than in the palliative care group (6 months, 4 months), and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The disease control rate (85%) of the Apatinib group was significantly higher than that in palliative care group (46%), and the difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2 = 14.204, P = 0.003$). When patients took Apatinib, the adverse reaction occurred in most patients at the 1-2 level, and no patients stopped treatment because they couldn't tolerate the adverse reactions. **Conclusion** Administration of Apatinib in advanced breast cancer patients after failure of first-line or beyond treatment is still beneficial in terms of higher disease control rate and better survival, and adverse reactions are tolerable.

Key words: Breast neoplasms; Vascular endothelial growth factor receptor-2; Molecular targeted therapy; Apatinib; Treatment outcome

乳腺癌是女性最易发的恶性肿瘤,同时也是女性肿瘤致死的首要元凶。目前统计数据表明,2014 年全世界乳腺癌发病人数约为 170 万,占全球女性所有肿瘤发病人数的 25%,且乳腺癌死亡人数约 52 万,占女性所有肿瘤死亡人数的 15%^[1]。而其中转移性乳腺癌又是防治重点中的难点,除了化疗,内分泌治疗或靶向治疗对于转移性乳腺癌病人都有

着重要作用,但经上述治疗后大多数病人最终都会产生耐药,进而导致再次复发或转移。因此,对于治疗转移性乳腺癌,新的药物研究迫在眉睫^[2]。抗血管生成是一种重要的抗癌策略,在乳腺癌和其他恶性肿瘤中,血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFRs)在肿瘤血管生成中起着关键作用^[3]。贝伐单抗作为抗 VEGF 的靶向治疗药物,对晚期乳腺

癌病人的无进展生存期(PFS)有明显改善,但是却无法提升病人的总生存期(OS)^[4-5]。如舒尼替尼、拉帕替尼和索拉非尼等作为抗 VEGFRs 酪氨酸激酶抑制剂的靶向药物临床获益也甚微^[6-7]。近年来,阿帕替尼作为新的小分子血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)酪氨酸激酶抑制剂的靶向药物,在不同类型的癌症中均表现出令人满意的疗效和可接受的毒性。并且于 2014 年被中国食品药品监督管理局批准用于三线或者三线以上晚期胃癌或食管结合部腺癌的治疗^[8-11]。同时 Hu 等^[12-13]在 2014 年进行的多中心 II 期研究结果显示,阿帕替尼能提高远处转移三阴性和非三阴性乳腺癌病人的 PFS。但是上述研究均未涉及与姑息治疗的对比,故本研究组进行本次研究以明确阿帕替尼对晚期乳腺癌病人预后的影响及与姑息治疗的对比情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 5 月至 2017 年 6 月皖北煤电集团总医院及宿州市立医院经病理学确诊的 44 例乳腺癌病人,中位年龄 52 岁,临床分期均为 IV 期,既往接受过一线、二线及三线治疗后病情出现进展,所有肿瘤病灶根据 RECIST 实体瘤的疗效评定标准均有可测量的靶病灶,卡氏功能状态评分(KPS 评分)≥70 分或者体力状况评分(ECOG 评分)≤3 分,病人治疗前查血常规及肝肾功均无明显异常,无明显治疗禁忌证(见表 1)。

本次治疗研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,且取得病人或其近亲属的知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗 20 例病人接受阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 15021517-171008KA)治疗起始量为 500 mg,1 日 1 次,每日定时餐后 30 min 后服用,每 4 周为 1 个疗程,直至病人病情出现进展或出现不可耐受的不良反应,治疗期间每日常规监测血压,每周复查血常规、肝肾功能及尿蛋白,当治疗过程中出现 1 级及 2 级不良反应时予以对症处理,待恢复正常后继续予以 500 mg 治疗,当出现 3 级或 4 级以上的不良反应时,予以暂停或减少阿帕替尼剂量至 250 mg,1 日 1 次,若仍不能耐受则予以停药。24 例病人拒绝使用阿帕替尼、价格较高的内分泌治疗药物及其他靶向治疗药物,或身体不能耐受静脉化学治疗的病人均予以对症及支持治疗,例如中药、生物免疫制剂、止痛及深部热疗等治疗方式。病人或其近亲属已签署拒绝治疗同意书。

表 1 阿帕替尼(观察组)及姑息治疗(对照组)晚期乳腺癌 44 例一般资料比较

项目	观察组 (n=20)	对照组 (n=24)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	50.3 ± 9.1	54.1 ± 4.6	(5.044)	0.065
组织学分型/例			0.048	1.000
低分化	11	14		
高中分化	9	10		
淋巴结转移/例			0.655	0.477
有	17	18		
无	3	6		
ER/例			0.430	0.556
+	8	12		
-	12	12		
PR/例			0.093	1.000
+	5	7		
-	15	17		
HER-2/例			0.205	0.757
+	8	8		
-	12	16		
ECOG 评分/例			3.167	0.111
0~2 分	16	13		
3 分	4	11		

注:ER 为雌激素受体,PR 为孕激素受体,HER-2 为人表皮生长因子受体-2,ECOG 评分为体力状况评分

1.2.2 评估方式 病人第 1 次口服阿帕替尼 4 周后予以病情评估,以后每 8 周至 2 月评估 1 次,按照 RECIST 评价目标病灶,分为以下 4 种情况:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情进展(PD)及病情稳定(SD),有效率(RR)为 CR + PR,疾病控制率(DCR)为 CR + PR + SD。评价病人预后指标有 PFS(从服用阿帕替尼治疗开始直至肿瘤进展或病人死亡时间)及总生存期(从服用阿帕替尼治疗开始直至病人死亡时间)。

1.2.3 不良反应 根据 WHO 抗肿瘤药物不良反应评估标准及阿帕替尼说明书中不良反应说明综合评价阿帕替尼不良反应,其中有血液学不良反应(骨髓移植)及非血液学不良反应,非血液学不良反应主要为胃肠道反应、高血压、蛋白尿及手足综合征,依次分为 0~4 级。

1.2.4 统计学方法 采用 IBM SPSS 19.0 统计学软件分析所有数据。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较为两独立样本 t 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OS 和 PFS 阿帕替尼组病人的中位 OS 为 14

个月,长于姑息治疗组的中位 OS 6 个月,两组生存曲线比较如图 1,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),阿帕替尼组病人的中位 PFS 为 11 个月,长于姑息治疗组的中位 PFS 4 个月,见图 2,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

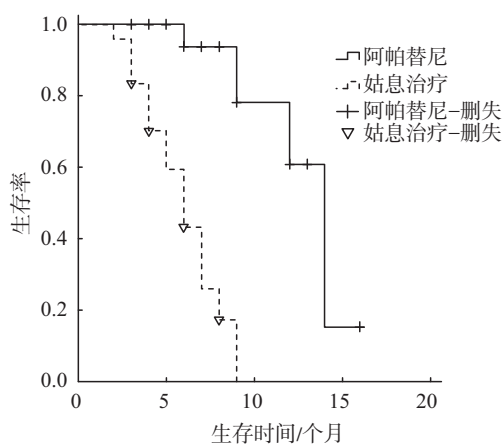


图1 阿帕替尼及姑息治疗 44 例晚期乳腺癌病人
Kaplan-Meier 总生存曲线

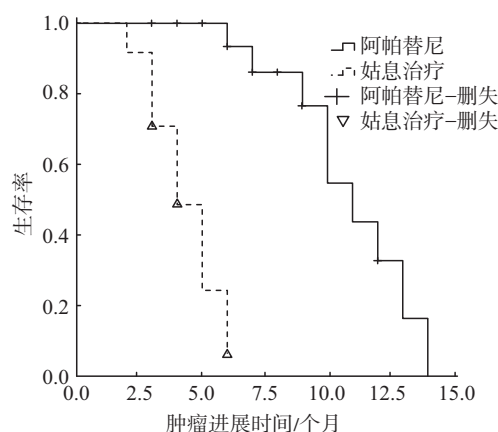


图2 阿帕替尼及姑息治疗 44 例晚期乳腺癌病人
Kaplan-Meier 无进展生存曲线

2.2 临床疗效评估 两组临床疗效具体数据见表 2,两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 阿帕替尼(观察组)及姑息治疗(对照组)44 例
晚期乳腺癌病人治疗效果比较

组别	例数	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	RR/%	DCR/%
对照组	24	0	0	11	13	0	46
观察组	20	1	7	9	3	40	85 ^a

注:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)、病情进展(PD),有效率(RR)为 CR + PR,疾病控制率(DCR)为 CR + PR + SD;a示与对照组比较, $\chi^2 = 14.204, P = 0.003$

2.3 不良反应观察 口服阿帕替尼治疗中,最常见的不良反应有高血压、骨髓抑制、胃肠道反应、蛋白尿及手足综合征。高血压反应多为 1~2 级;骨髓抑

制中以白细胞减少最为常见,多为 1~2 级;胃肠道反应常见的表现为恶心呕吐及食欲减退,多为轻度;蛋白尿以 + 为主;手足综合征多表现为手和/或足出现伴有疼痛的红斑和肿胀,并伴有脱皮。治疗过程中无因为不能耐受不良反应而停止阿帕替尼靶向治疗,有 2 例出现 4 级反应停药改善后,间断口服,有 3 例出现 2~3 级不良反应予以减量及对症处理,好转后继续间断口服(口服 2 周后休息 1 周),见表 3。

表 3 晚期乳腺癌病人 20 例口服阿帕替尼不良反应显示/例

分级	骨髓抑制	胃肠道反应	高血压	蛋白尿	手足综合征
0 级	10	10	11	14	12
1 级	5	5	5	4	2
2 级	3	2	3	2	2
3 级	2	2	0	0	4
4 级	0	1	1	0	0

3 讨论

晚期乳腺癌的治疗一直是困扰临床医师的难题,特别是对于激素受体阴性或者内分泌治疗无效的病人,化疗仍是首选治疗方法,常用药物包括蒽环类、紫杉类、卡培他滨、铂类及长春瑞滨等,疗效异质性较大,其 PFS 多为 6~9 月,很多病人都会出现耐药而致病情再次进展或出现较重的不良反应^[14-15]。特别是出现过重度不良反应的晚期乳腺癌病人,很多都会选择姑息对症支持治疗。而靶向药物也是治疗晚期乳腺癌的治疗选择之一,常用的药物有抗 HER-2(人表皮生长因子受体-2)的单抗、酪氨酸激酶抑制剂及血管生成抑制剂。

阿帕替尼是一种抑制 VEGFR-2 的酪氨酸激酶抑制剂,可以抑制肿瘤血管生成,从而抑制肿瘤浸润转移。该药于 2014 年 10 月被中国食品药品监督管理局批准上市用于晚期胃癌或胃-食管结合部腺癌三线或三线以上的治疗,虽然其现在还未被批准用于治疗其他肿瘤,但是也已经在多种肿瘤中开展临床研究,并且取得令人鼓舞的结果。其中在乳腺癌中,有研究发现,阿帕替尼在非临床试验环境下对转移性乳腺癌病人显示了良好的治疗效果和安全性^[12-13,16]。而刘凯、毋永娟^[17]的研究表明晚期乳腺癌病人在一线、二线治疗失败情况下尝试给予靶向药物阿帕替尼治疗是可获得生存收益的。上述研究结果也与本次研究结果相符,因为较多晚期乳腺癌病人由于各种原因未能行化疗、内分泌治疗及靶向治疗,仅能予以姑息治疗,所以本次研究选取了姑息治疗组作为阿帕替尼的对照组。本研究

发现阿帕替尼组病人的总生存期和 PFS 都明显高于姑息治疗组,也略高于前期研究中化疗病人的 PFS,而且有明显的 DCR 优势。因为课题组前期研究胃癌病人对“750 mg,每日 1 次”剂量均显示出明显的不能耐受,故本次研究起始剂量设为“500 mg,每日 1 次”,“500 mg,每日 1 次”的剂量有较好的耐受性,出现的不良反应予以对症处理后大多数能好转,仍不可耐受的病人减量至“250 mg,每日 1 次”后均能耐受。本次研究也有很多不足,首先,纳入的病例数较少,其次,少数病人的治疗时间稍短,随访时间较短,最后,缺乏阿帕替尼与化疗组的比较。本研究组将在随后的研究中改善上述不足,进而得出更加全面、系统和有说服力的结果。

本次研究结果表明,对于化疗效果较差、未能行其他靶向药物及内分泌治疗的晚期乳腺癌病人,阿帕替尼“500 mg,每日 1 次”的剂量可以获得比姑息治疗更有优势的生存时间和 DCR,且安全性较高。这为未来晚期乳腺癌的病人提供了新的治疗方向,当然阿帕替尼治疗晚期乳腺癌的明确疗效仍需后期更多可靠的研究来进一步证实。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A, et al. Cancer statistics, 2016 [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(1):7-30.
- [2] HONG W, DONG E. The past, present and future of breast cancer research in China [J]. *Cancer Lett*, 2014, 351(1):1-5.
- [3] GENG R, LI J. Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(1):117-122.
- [4] BRUFSKY AM, HURVITZ S, PEREZ E, et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(32):4286-4293.
- [5] ROBERT NJ, DIERAS V, GLASPY J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10):1252-1260.
- [6] MORENO-ASPITIA A, MORTON RF, HILLMAN DW, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer previously exposed to anthracyclines or taxanes: North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic Trial N0336 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1):11-15.
- [7] YARDLEY DA, DEES EC, MYERS SD, et al. Phase II open-label study of sunitinib in patients with advanced breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(3):759-767.
- [8] ROVIELLO G, RAVELLI A, FIASCHI AI, et al. Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(8):887-892.
- [9] LI J, QIN S, XU J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13):1448-1454.
- [10] AOYAMA T, YOSHIKAWA T. Targeted therapy: Apatinib - new third-line option for refractory gastric or GEJ cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(5):268-270.
- [11] 王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后 [J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(5):759-764.
- [12] HU X, CAO J, HU W, et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:820.
- [13] HU X, ZHANG J, XU B, et al. Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(8):1961-1969.
- [14] 李莉, 王友群, 孙蔚莉, 等. 含铂方案治疗晚期乳腺癌临床研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(10):657-662.
- [15] 曾会会, 郑荣生. 晚期乳腺癌的维持治疗 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(12):1145-1149.
- [16] LIN Y, WU Z, ZHANG J, et al. Apatinib for metastatic breast cancer in non-clinical trial setting: satisfying efficacy regardless of previous anti-angiogenic treatment [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6):1010428317711033. DOI:10.1177/1010428317711033.
- [17] 刘凯, 毋永娟. 靶向药物阿帕替尼三线治疗晚期乳腺癌单臂、单中心 II 期临床研究 [J]. *医学理论与实践*, 2017, 30(3):320-322.

(收稿日期:2018-01-18,修回日期:2018-06-29)